UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954 - N° 127

CONTRIBUTION A L'ETUDE des MASTOCYTES TISSULAIRES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 30 Juillet 1954

PAR

Yann DAOULAS

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Tropicale
né le 23 juillet 1926 à TOULON (Var)

Examinateurs de la Thèse : MM. DE GRAILLY, Président. SIGALAS, Professeur. TAYEAU, Professeur. LEGER, Maître de Conférences Agrégé. — Juges.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0025

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954 - N° 127

CONTRIBUTION A L'ETUDE des MASTOCYTES TISSULAIRES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 30 Juillet 1954

PAR

Yann DAOULAS

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Tropicale
né le 23 juillet 1926 à TOULON (Var)

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, Président.
SIGALAS, Professeur.
TAYEAU, Professeur.
LEGER, Maître de Conférences Agrégé.

Juges.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeut. et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MAHON (Obstétrique) ; PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ : R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / MORETTI / LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGERE
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÈ
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Obstétrique sociale	MAHON
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Alexis DAOULAS

Capitaine de Frégate

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MON PERE, A MA MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A MONSIEUR LE DOCTEUR HISSARD

Médecin-Chef du Service de Dermatologie
de l'Hôpital de Caen

La haute valeur de ses recherches personnelles sont à la base de notre thèse. Nous lui adressons notre gratitude respectueuse pour les conseils qu'il a bien voulu nous donner.

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF DE 2e CLASSE
MONCOURIER

Professeur Agrégé de la Marine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons eu le grand privilège de travailler dans son service. Nous le remercions respectueusement pour l'intérêt constant qu'il nous a témoigné.

A MONSIEUR LE MEDECIN PRINCIPAL GEYER

Biologiste des Hôpitaux Maritimes

Diplômé de l'Institut Pasteur

Chef de Travaux à la Faculté

Qui nous a fait profiter de sa haute compétence et grâce à qui ce travail a pu être réalisé.

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF DE 2e CLASSE
FEILLARD

Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur

Dont la bienveillante compréhension a jalonné la route parfois aride de nos études médicales.

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE DE SANTE
DE LA MARINE ET DES COLONIES

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL
DE 1re CLASSE TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF
DE 1re CLASSE CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR H. LEGER

Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie Pathologique

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a guidé dans ce travail. Qu'il veuille y trouver notre vive gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TAYEAU

Professeur de Chimie Biologique et Médicale

Docteur ès Sciences

Officier d'Académie

Nous lui sommes respectueusement reconnaissant pour l'accueil qu'il nous a réservé et les conseils qu'il nous a prodigués.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIGALAS

Professeur de Zoologie et Parasitologie

Directeur Honoraire de la Station Biologique d'Arcachon

Officier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie Pathologique et de Microscopie Clinique
Médecin des Hôpitaux
Membre Correspondant de la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anti-cancéreux)
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique
Officier de l'Instruction Publique
Croix des Services Militaires Volontaires

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous lui en exprimons notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

On sait que le tissu conjonctif est essentiellement formé de trois éléments :

— Les cellules, réticulaires ou histiocytaires et fibroblastiques, ces dernières secrétant le collagène,

— Les fibres de collagène, de réticuline et élastiques,

— Enfin la substance fondamentale, complexe colloïdal insoluble dans l'eau et dans l'alcool, formée de micelles réunies entre elles à un degré sous-microscopique et dont la consistance peut varier, réalisant l'union entre le tissu conjonctif et les autres éléments différenciés de l'économie.

Ce complexe colloïdal n'a pas seulement un rôle de soutien des éléments qu'il emprisonne mais il règle également le métabolisme de l'eau et des sels, les échanges de protéines dans leurs rapports avec les éléments différenciés qui les utilisent ; il stocke également les produits de réserve. C'est dire qu'on est loin du substratum purement inerte que décrivaient les classiques et qu'on se trouve en présence d'une activité débordante tributaire de multiples facteurs hormonaux, enzymatiques et vitaminiques qui, pour la plupart, nous échappent encore.

Les progrès accomplis par la biochimie au cours de ces dernières années ont mis en lumière la nature chimique de la substance fondamentale qui serait constituée par des mucopolysaccharides (acide chondroïtine-sulfurique, mucoïtine-sulfurique,

hyaluronique) associés à des protéines, l'ensemble formant un complexe macromoléculaire de poids élevé et polymérisé dont l'équilibre est la résultante des actions polymérisantes hormonales, enzymatiques et cellulaires.

Mais ce système polymérisé est tributaire d'un trop grand nombre d'éléments pour être d'une stabilité parfaite. Il peut aisément se dépolymériser s'il vient à se produire un déséquilibre des systèmes en présence. Cette dépolymérisation peut aboutir à la fibrinoïde, la hyaline, l'amylose et la sclérose. (De Brux).

Parmi les cellules qui participent aux révolutions physico-chimiques de ce complexe colloïdal, il nous est apparu intéressant de mettre en relief le mastocyte, auquel, jusqu'ici, on a attribué un rôle trop restreint, uniquement adapté aux phénomènes fluido-coagulants plasmatiques en raison du caractère métachromatique de ses grains d'héparine intracytoplasmiques.

Nous nous efforcerons de montrer la fréquence et la constance remarquable de cet élément chaque fois que la substance fondamentale est le siège de la réaction théorique réversible : polymérisation - dépolymérisation, c'est-à-dire d'une façon générale, dans les processus où se produit un remaniement conjonctif.

Il est trop tôt pour pouvoir encore étayer de façon solide les hypothèses que nous allons soulever, mais il nous est apparu indispensable au début de ce travail de poser la polyvalence certaine du mastocyte.

HISTORIQUE ET ORIGINE DU MASTOCYTE

WALDEYER, en 1876, décrit sous le nom de *Plasmazellen* des cellules disparates du tissu conjonctif, grandes, rondes et à grosses granulations.

EHRLICH, en 1877, isole, en ce même tissu, grâce aux couleurs d'aniline, une cellule, assez semblable aux Plasmazellen. Des réactions particulières l'en séparent toutefois : les granulations prennent par les violets de méthyle une teinte rougeâtre métachromatique. Il lui assigne une origine conjonctive. Sa fréquence dans le tissu « enflammé et gorgé de suc » l'incline à penser que les grains sont le résultat d'une surabondance nutritive, aussi la nomme-t-il « *Mastzelle* », du grec : Mastos, mamelle.

En 1886, UNNA les assimile aux cellules d'EHRLICH et admet leur origine conjonctive. Mais entre temps, EHRLICH, se basant sur la commune affinité tinctoriale des granulations du mastocyte tissulaire et du polynucléaire basophile les confond et n'y voit qu'une seule et même cellule. Il s'agit là d'une erreur qui ne se dissipera que par des méthodes de différenciation plus précises.

Une autre erreur ne tarde pas à naître : alors que certains auteurs dont EHRLICH, UNNA, RAYMOND P. en France, maintiennent l'origine conjonctive des Mastzellen, RANVIER rejette cette opinion et son élève DARIER écrit en 1900 : « Ces Mastzellen ou clasmatocytes ont été considérés par UNNA et d'autres comme des cellules conjonctives, mais RANVIER a démontré qu'il s'agit de leucocytes émigrés, devenus fixes et chargés d'un matériel servant à la nutrition des autres éléments sous l'influence de la

moindre irritation, ils abandonnent ce matériel et redeviennent leucocytes ».

L'origine leucocytaire des Mastzellen et des clasmatocytes a été réfutée. Il n'en n'est pas exactement de même en ce qui concerne l'assimilation des deux cellules. En effet, si l'on adopte les idées en cours sur le tissu réticulo-histiocytaire, le mastocyte dérive de l'histiocyte ; or, depuis RIBBERT, le clasmatocyte de RANVIER et l'histiocyte de KYOTO sont la même cellule. Il s'ensuit que le mastocyte procède du clasmatocyte. C'est en ce sens que l'interprétation de RANVIER s'est maintenue. Seul PRIETO soutient en 1926 l'origine conjonctive du mastocyte, encore qu'il ne soit pas très sûr de son fait, car il cite, sans la repousser, l'opinion de KISMEYER pour lequel ne sont pas de vrai mastocytes ceux qui naissent des fibroblastes.

Actuellement, on peut dire qu'il existe deux théories tendant à définir l'origine du mastocyte.

La première est classique : le mastocyte appartient au système réticulo-histiocytaire, ou plus précisément il fait partie des éléments histiocytaires du tissu conjonctif. Il peut donner naissance à des réticuloses bénignes et malignes.

La deuxième s'oppose à la première en ce sens qu'elle fait dériver le mastocyte du fibroblaste. Elle est soutenue par HISSARD, MONCOURIER et JACQUET qui ont décrit cette filiation à la suite d'une étude d'un cas d'urticaire pigmentaire. Pour ces auteurs, le mastocyte prend naissance à partir de cellules conjonctives ou fibroblastiques jeunes et anastomotiques qui ont gardé des potentialités de mésenchyme.

Depuis ces travaux, PRUNIERAS, dans une communication à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, a montré par une meilleure coloration : « L'origine fibroblastique du mastocyte, comme l'ont soutenu HISSART, MONCOURIER et JACQUET, mais contrairement à ce qu'ont écrit ces auteurs, il peut parfois passer par le stade histiocytaire ».

Expérimentalement, l'injection au cobaye et même à des volontaires humains parfaitement sains de quelques gouttes d'héparine

vitrum injectée par voie intra-dermique fait apparaître de petits nodules contenant de très nombreux mastocytes, et il se produit, avec une évidence particulière et une netteté remarquable, une transformation directe et progressive des fibroblastes en mastocytes. A côté des groupes cellulaires on peut noter des plaques métachromatiques, colorables par le bleu de toluidine, qui témoignent de l'excès d'héparine injectée, non utilisée dans cette transformation cellulaire. On peut affirmer dans ces conditions que le mode de formation et d'évolution des mastocytes ainsi décrits n'est pas un cas particulier, une anomalie pathologique, mais bien un processus général, physiologique.

Balbi et Meneghini avaient d'ailleurs noté, eux aussi, l'apparition de mastocytes sous l'influence des injections d'héparine, mais sans montrer la genèse des cellules.

Certains auteurs ont voulu substituer au terme de mastocyte celui de labrocyte ; on devine selon le sens éthymologique, qui est attribué à cette cellule, un rôle qui n'est sans doute pas le sien, celui de macrophage. Il ne semble pas en effet que le mastocyte puisse être assimilé aux fossoyeurs des cellules mortes et des éléments nécrosés. La spécificité de ses affinités tinctoriales et de ses réactions cytochimiques lui confère une noblesse que sont loin de posséder les autres éléments du système réticulo-histiocytaire. Nous devons cependant reconnaître qu'il est sans doute difficile de trancher entre un mastocyte, un fibroblaste et un macrophage contenant des grains de glycoprotéines. C'est qu'en effet, ces différentes cellules peuvent prendre une forme rameuse ou arrondie et que de plus leurs granulations sont fortement métachromatiques et Mac-Manus positives. Enfin, aucune action enzymatique n'inhibe leurs affinités cytochimiques.

Gersh et Catchpole ont décrit des grains de glycoprotéines dans un fibroblaste. Ne s'agirait-il pas plutôt d'un mastocyte ? Il est vraisemblable que tous les termes doivent exister entre les fibroblastes, les histiocytes et les mastocytes, ces cellules dérivant les unes des autres.

DÉFINITION ET COLORATIONS ÉLECTIVES DU MASTOCYTE

Quoi qu'il en soit, on peut définir le mastocyte comme une cellule dont les granulations, insolubles dans l'alcool méthylique, se colorent électivement et métachromatiquement par le bleu de toluidine.

La définition de la métachromasie a été donnée par EHRLICH :

« On parle de métachromasie quand, au contact d'un colorant synthétique, certains éléments d'une préparation dits « chromotropes » prennent une teinte différente de celle, normale ou orthochromatique, que possède la solution colorante ».

Il existe de nombreux colorants métachromatiques : on peut citer parmi les principaux : le bleu de toluidine, la thionine, l'azur de méthylène « B », l'azur « A », le violet dahlia, la safranine « T », le bleu de crésyl, le bleu d'aniline, le rouge neutre extra.

Pour notre part, nous avons utilisé les colorations suivantes :

Le May-Grunwald-Giemsa, pour avoir une vue d'ensemble ;

Le bleu de toluidine, pour avoir une coloration spécifique ;

La réaction de Mac-Mnus, pour avoir une réaction cytochimique.

LE MAY-GRUNWALD-GIEMSA. — Nous indiquons la façon dont nous avons procédé en raison de la simplicité de la méthode et des excellents résultats obtenus.

Après avoir déparaffiné et dépicriqué les coupes suivant la technique habituelle, nous les lavons à l'eau distillée à pH rigoureux = 7.

On recouvre la lame de « n » gouttes de M.G., et on laisse au contact pendant 5 minutes. On élimine le M.G. et sans laver on verse autant de gouttes d'eau distillée à pH rigoureux = 7. On homogénise à l'aide d'une pipette elle-même lavée à l'eau distillée et on laisse le mélange homogène ainsi obtenu agir pendant 1 minute.Après avoir débarrassé la lame du mélange, sans la laver, on la recouvre d'autant de gouttes de la solution de Giemsa qu'on a utilisé de gouttes de M.G. On laisse agir quarante minutes environ. On rince à l'eau de source, on différencie rapidement à l'alcool absolu. Cette technique donne d'excellents résultats et nous avons renoncé à en employer d'autres qui sont compliquées et longues.

Ainsi préparées, les lames peuvent être examinées du point de vue topographique et cytologique. Les mastocytes apparaissent avec un noyau bleu foncé, les granulations ont une belle teinte violet évêque.

LE BLEU DE TOLUIDINE. — Nous avons utilisé le bleu de toluidine de Sabrazes avec la technique suivante :

Après avoir déparaffiné et dépicriqué les coupes selon la méthode usuelle, on les recouvre de la solution de Sabrazes qu'on laisse au contact pendant trois minutes : c'est le temps optimum au-delà duquel les granulations métachromatiques apparaissent trop foncées. On débarasse la lame de son colorant et on la rince à l'eau de source. Après avoir légèrement égoutté, on soumet la coupe à l'alcool absolu que l'on verse goutte à goutte assez rapidement de telle sorte que très vite la lame est recouverte d'alcool absolu. Nous avons renoncé, pour différencier, à employer l'alcool à 70° avant d'utiliser l'alcool absolu ceci en raison de la rapidité avec laquelle la coupe se décolore, et de la fausse métachromasie obtenue.

La coupe examinée, la métachromasie mastocytaire apparaît sous forme de granulations rougeâtres approchant la teinte bordeaux. Il faut noter que ces préparations ne se conservent pas et qu'au bout de quelques semaines les lames ne sont plus interprétables. En ce qui concerne le colorant, nous avons remarqué que les colorations obtenues étaient d'autant plus belles que la solution employée était plus vieille.

LA METHODE DE MAC-MANUS. — Avec la méthode de Mac-Manus, à l'acide periodique Schiff, nous touchons au problème de la mise en évidence histochimique des polysaccharides. Les méthodes qui permettent d'extériorer les polysaccharides reposent sur l'oxydation des groupes hydroxyl adjacents à un aldéhyde par le truchement de l'acide periodique et la coloration de l'aldéhyde formé. On peut ainsi colorer le glycogène, la mucine, les mucoprotéines, les cérébrosides et des substances de composition encore inconnue.

Nous utilisons la technique préconisée par Dupré :

Après avoir déparaffiné et dépicriqué les coupes selon la méthode habituelle, les plonger dans l'eau courante pendant 10 minutes.

— Puis les mettre dans un bain d'acide periodique à 0,50 % en solution aqueuse pendant 5 minutes.

— Plonger dans l'eau distillée.

— Laisser 15 minutes dans le réactif de Schiff puis sans avoir lavé passer par trois bains d'eau sulfureuse de 2 minutes chacun. Laver pendant 5 minutes.

Ces colorations spécifiques permettent de préciser de façon intéressante la nature chimique des granulations intra mastocytaires.

Jorpes, le premier puis Sylven, Werner et Aberg, ont montré qu'il s'agissait d'héparine. C'est une héparine monosulfurique par opposition à l'héparine du commerce qui est trisulfurique. Le pourcentage de soufre par rapport à l'extrait sec

est en effet de : 5,42 % dans l'héparine du mastocyte et de 17,7 % dans l'héparine vitrum.

C'est un isomére de l'acide chondroitine sulfurique « A » (N-acetyl-d-galactosamine) dont l'héparine ne différerait que par la localisation du groupe ester-sulfate et par le siège des liaisons oxydiques entre l'hexosamine et l'acide glucuronique. Or c'est justement de la localisation du groupe hydroxyl estérifié et du siège de la liaison oxydique que dépend la consommation en acide periodique et donc la positivité ou la négativité de la réaction d'Hotckiss Mac-Manus.

Dans le cas de l'héparine monosulfurique, les liaisons et les estérifications sont telles qu'il existe des groupes adjacents libres : la consommation en acide periodique est élevée (et la réaction de Mac-Manus positive). Dans le cas de l'acide chondroitine sulfurique du cartilage, l'agencement est tel que la consommation en acide periodique est dix fois moindre (et la réaction d'Hotchkiss Mac-Manus sera pratiquement négative). L'héparine des mastocytes est en réalité un complexe : c'est la « Native heparin complex » de Sylven. Elle est de poids moléculaire approchant 100.000 et comprend en plus de la partie glucidique, une partie lipoprotéique avec :

— une portion lipidique comprenant :

55 % de lécithines
8 % de cholesthérol
37 % de graisses neutres.

— une portion protéique polypeptide comprenant :

7 aminoacides :

Cystéine, thréonine, tyrosine, glycine, leucine, tryptophane, àrginine.

L'ensemble de ce matériel par électrophorèse donne trois fractions qui sont différentes. Il faut noter enfin que l'ensemble de ce « complex native heparin » possède une activité anti-hyaluronidase aussi importante que celle de l'héparine vitrum.

BASOCYTE TISSULAIRE ET BASOPHILE SANGUIN

Existe-t-il une différence entre les mastocytes tissulaires et les polynucléaires basophiles du sang ?

Le problème est d'importance si dans le cas d'identité morphologique, physiologique et chimique, on considère les incidences qui peuvent en résulter du point de vue clinique comme par exemple dans les syndromes hémorragiques des leucoses et en particulier dans les leucoses à basoblastes. De nombreux auteurs, et non des moins qualifiés, se sont penchés sur le problème en partant d'un matériel pathologique. Disons tout de suite qu'à notre avis et en nous basant sur les colorations cytochimiques que nous avons employées les deux cellules sont complètement opposées morphologiquement et histochimiquement.

Du point de vue morphologique, on peut saisir une certaine différence entre les mastocytes et les polynucléaires basophiles : le mastocyte est essentiellement polymorphe, cellule volumineuse à noyau non tourmenté relativement petit et ovoïde ou rond. Les granulations intracytoplasmiques sont fines, régulières, abondantes, donnant l'impression quant à leur répartition dans l'espace d'un « lâcher de ballons », ce qui laisse supposer qu'elles sont réparties en surface et modelées par la membrane cytoplasmique.

Le polynucléaire basophile est plutôt monomorphe à noyau volumineux le plus souvent incisé. Les granulations cytoplas-

miques sont plus volumineuses, plus lourdes, moins abondantes, et de taille inégale.

Du point de vue affinité tinctoriale, il est notable que les cellules paraissent à priori indentiques.

Les granulations intracytoplasmiques sont métachromatiques et Mac-Manus positives dans les deux cas. C'est pourquoi certains auteurs se basant sur cette même identité tinctoriale ont-ils pu se poser à juste titre la question suivante : « Les polynucléaires basophiles sont-ils des héparinocytes ? »

Notons tout de suite que si le Mac-Manus est positif pour les deux cellules, cette réaction devient négative pour le polynucléaire basophile si on a pris soin de le soumettre au préalable à l'action enzymatique de la salive ou de l'hyaluronidase testiculaire ou bactérienne. Par contre, la réaction reste positive après ce traitement pour le mastocyte.

Cette hydrolyse des grains intra-cytoplasmiques du polynucléaire basophile s'oppose donc absolument à la nature héparinique de ceux-ci.

I. — ETUDE DES BASOPHILES DANS LES LEUCEMIES

Totterman partant de l'hypothèse d'Ehrstrom selon qui les polynucléaires basophiles sont héparinocytes a examiné un grand nombre de cas de leucémies myéloïdes chroniques où les polynucléaires basophiles peuvent parfois apparaître en grande abondance. Selon cet auteur, si les leucocytes basophiles contiennent de l'héparine, il est permis de supposer qu'il y aura nette tendance au saignement. Les résultats sur une série d'étude de 88 cas de leucémie myéloïde ont montré que dans les cas aigus où on se trouvait en présence de fortes hémorragies, les basophiles étaient totalement absents ou n'existaient que dans une proportion infime. Dans les deux cas, il semblait que le facteur hémorragique était essentiellement lié au nombre des plaquettes.

Il ressort donc que la basophilie sanguine ne prédispose pas particulièrement au saignement.

Astaldi, Rondanelli et Bernardelli ont étudié le même problème à partir d'une leucémie à basophiles. Ils l'ont fait du double point de vue chimique et clinique en vérifiant l'incidence hémorragique possible.

Du point de vue chimique, ils ont examiné tour à tour la nature des granules des mastgranuloblastes basophiles et le problème de la solubilité dans l'eau et dans l'alcool de la substance métachromatique mise en évidence :

1° — Nature des granulations

Pour ces auteurs, les recherches histochimiques permettent de dire que, dans le cas de leucémie à basophiles, les cellules mastgranuloblastiques contiennent de l'acide hyaluronique et non pas un acide héparine-sulfurique. Ils affirment ce qui précède en remarquant que la digestion enzymatique par l'hyaluronidase (en particulier par celle tirée de la tête de sangsue) négative la réaction de Mac-Manus.

L'acide hyaluronique est en effet spécifiquement dépolymérisable, à haute vitesse de réaction enzymatique, par l'enzyme de testicule de taureau et par celui de la tête de sangsue (Favilli). On retrouve là l'opposition entre le mastocyte et ce basophile pathologique qu'on ne peut évidemment pas assimiler au polynucléaire basophile normal. Il est cependant intéressant de noter que selon Jorpes, cet acide hyaluronique est formé par les mêmes composants que l'héparine, une molécule de glucosamine, une autre d'acide acétique, et une troisième d'acide uronique (mise en évidence par Wölfrom et Rice comme étant de l'acide glycuronique). Toutefois, les deux substances diffèrent l'une de l'autre en ce que l'héparine contiendrait quelques radicaux sulfuriques, qui manquent par contre dans l'acide hyaluronique. On est ainsi amené à penser que les deux substances représentent des étapes différentes du même processus métabolique avec pos-

sibilité de se transformer l'une dans l'autre (Asboe - Hansen - Ducci).

Il est intéressant de remarquer au passage qu'expérimentalement, Hodaberg et Schmid ont soumis l'acide hyaluronique à un processus de sulfonation. Ils auraient obtenu ainsi une substance douée d'une action anticoagulante puissante et de propriétés analogues à celle de l'héparine (action anti-thrombinique et action anti-prothrombinique).

Selon Astaldi, Rondonelli et Bernadelli qui nous ont inspiré ces quelques lignes, on peut alors saisir la différence qui existe entre le basophile normal et le basophile pathologique. Ces auteurs pensent qu'à titre pathologique on peut supposer que la leucémie a provoqué un trouble du processus métabolique responsable de la formation d'héparine avec arrêt à l'acide hyaluronique.

Ce blocage au stade hyaluronique n'est évidemment pas applicable à toutes les formes de leucémies à basophiles et l'on peut concevoir différentes formes de leucémies à basophiles selon que le processus métabolique est bloqué aux différentes étapes de son développement physiologique.

2° — La solubilité dans l'eau et dans l'alcool

Ce problème est intéressant en ce sens que la solubilité permet de différencier le mastocyte du polynucléaire à granulations basophiles : on rapporte cette solubilité à l'eau ou l'alcool.

En ce qui concerne la solubilité dans l'eau, les granules des mastleucocytes humains sont plus résistants que ceux des mastzellen des tissus. Par contre, dans l'alcool méthylique sont solubles les mastgranulocytes du sang circulant et ceux encore immatures de la moelle osseuse, tandis que les Mastzellen ne possèdent pas cette propriété (Undritz).

Cette connaissance de la solubilité des granulations du polynucléaire basophile et la non solubilité de celles des mastocytes

confirme indirectement que les substances contenues dans les deux cellules sont de nature différente.

Enfin, dernier point : la réaction des peroxydases est toujours négative pour le mastocyte alors qu'elle est quelquefois positive pour le polynucléaire basophile.

3° — Rapports entre les granulations et le syndrome hémorragique

Comme Totterman, ces auteurs n'ont pas retrouvé manifestement un syndrome hémorragique en rapport avec le nombre des mastgranuloblastes circulant. Il semble donc justifié, en considérant que ces granulations sont constituées par de l'acide hyaluronique, qu'il existe un blocage métabolique empêchant la chaîne normale des synthèses conduisant à la vrais héparine.

Il n'est pas par ailleurs interdit de penser d'autre part que les synthèses de ces héparines ou de préhéparines parfaitement constituées peuvent avoir comme point de départ des prémucines ou même l'acide chondroïtine sulfurique dont la croisée des chemins serait l'acide hyaluronique. Cette hypothèse trop séduisante apporterait bien des clartés dans les remaniements de la substance fondamentale quelle que soit la cellule réticulo-histiocytaire se trouvant plongée en son sein, et qui est douée, comme on le sait, de bien des possibilités évolutives.

II. — LES MASTOCYTES TISSULAIRES DANS LA MOELLE OSSEUSE HUMAINE

Il a été montré que l'on pouvait rencontrer des mastocytes dans la moelle osseuse mais il est actuellement bien prouvé que ces mastocytes ne sont pas d'origine médullaire, proprement dit, mais bien d'origine tissulaire.

Maximow et Michels les premiers, en ont signalé la présence mais aucun de ces auteurs n'a précisé les conditions dans lesquelles ces cellules furent observées.

Undritz rapporta un cas d'anémie aplastique où l'on trouva également des mastocytes. Il en observa également dans les myélopathies. Il fit de cette présence un élément pronostic fâcheux.

Leitner et Rohr firent les mêmes constatations.

Il est bien connu que les mastocytes sont rarement rencontrés dans la moelle et ceci ne surprend pas si on admet l'origine conjonctive de cette cellule.

Robert S. Fadem sur 2.800 myélogrammes normaux ou pathologiques n'a vu les mastocytes que sept fois. Dans quatre de ces cas, où on pouvait noter une maladie de Hodgkin, une leucémie lymphoïde chronique, une carcinomatose prostatique et un cas normal, les mastocytes représentaient 1 % des éléments cellulaires et, par ailleurs, les moelles étaient normales.

Les trois autres cas étaient plus intéressants, en raison d'une importante dépression médullaire et de l'existence de mastocytes dont le nombre variait entre 0,6 et 7,1 % des éléments cellulaires. Dans le premier cas, qui était une anémie aplastique, on notait que les éléments médullaires intacts étaient les mastocytes, les plasmocytes, les lymphocytes et des érythroblastes binucléés atypiques. Considéré au début comme un purpura thrombocytopénique sans étiologie connue, on avait fait une splénectomie. Il est intéressant de remarquer que ce malade régulièrement suivi dans le service de Robert S. Fadem vit ses mastocytes médullaires augmenter en nombre en même temps que ses hémorragies étaient plus intenses. La mort survint au cours d'une hémorragie cérébrale. Le myélogramme « post-mortem » révéla une hypoplasie médullaire où les seules cellules intactes étaient les mastocytes.

Les deux autres cas rapportés par l'auteur, anémie primitive pour le premier cas avec leucopénie et thrombocytopénie modé-

rée, syndrome agranulocytaire pour le second, se comportèrent de la même façon : présence de mastocytes dont le taux alla en s'accroissant jusqu'à l'échéance terminale : désordres médullaires, phénomènes hémorragiques, et mort par hémorragie cérébrale. L'étude morphologique et cytochimique faite par l'auteur n'apporte rien que nous ne sachions déjà. Les granulations sont métachromatiques, et Mac-Manus positives, mêmes après action des hyaluronidases. Cela suffit amplement à démontrer la nature héparinique de ces granulations et l'identité du mastocyte ne fait aucun doute. L'auteur s'étonne de constater certaines variations dans la forme et les granulations des cellules qu'il a pu étudier. Quant à nous, nous trouvons ces modifications morphologiques normales en inférant que toute cellule et en particulier le mastocyte émigré du sein originel est doué de plasticité. On peut s'en rendre compte facilement en remarquant qu'il en est de même pour le mastocyte qui accidentellement passe dans le sang. L'essentiel est que ce mastocyte conserve les caractères qui lui sont propres, tant du point de vue métachromatique que cytochimique.

Quoi qu'il en soit, on est amené à se demander s'il existe une relation entre la présence de mastocytes dans la moelle, et les réactions médullaires enregistrées. Rohr a suggéré que ce parallélisme devait être considéré comme une préparation à un processus réactionnel du stroma, en quelque sorte comme une modification des métabolismes « in loco ». Nous serons d'autant plus tentés d'abonder dans ce sens que nous avons remarqué de la façon la plus formelle que le mastocyte semblait être attiré irrésistiblement vers tous les processus de sclérose, et de manière plus générale chaque fois que des déviations de métabolismes semblent devoir se constituer. Une étude plus approfondie de la chose sera faite un peu plus loin.

Paff, Bloom et Reilly ont réalisé une culture tissulaire de mastocytes. Ils observent, dans les tissus de culture de mastocytes de tumeurs de chiens, que seuls les mastocytes prolifèrent,

même si les cellules d'autres types sont présentes dans les fragments d'origine cultivés. L'explication de cette inhibition sur les autres groupes cellulaires peut être apportée par les travaux de Fischer, Goerner *et* Zakrzewki qui ont montré que l'héparine, en aussi faibles concentrations que 0,05 % empêchait complètement la croissance des cellules normales et tumorales dans le tissu de culture. Il ressort de ceci une conclusion évidente selon laquelle les mastocytes élaboreraient suffisamment d'héparine pour empêcher la croissance d'autres cellules dans les fragments de tumeurs.

Cette explication satisfait Robert S. Fadem qui estime que dans le cas d'hypoplasie médullaire, les mastocytes qui ont envahi la moelle osseuse élaborent suffisamment d'héparine pour réaliser un blocage de la genèse et de la croissance des cellules locales. On conçoit les répercussions possibles d'une telle hypothèse, et il serait intéressant de voir les réactions médullaires à des injections répétées d'héparine monosulfurique.

LES TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX

Turchini et Khau Van Kien ont étudié les basocytes du rat. Ces auteurs ont noté que les chocs peptoniques élèvent la teneur sanguine en héparine et que parallèlement il se produit une disparition des granulations basophiles métachromatiques.

M^lle^ Viel et Gabe ont montré qu'il existait des mastocytes dans les écailles de la carpe et Beauvallet provoquant des crises d'anaphylaxie chez ce poisson au préalable préparé remarque une augmentation fugace mais considérable de mastocytes dans la partie pigmentée de l'écaille.

Myslivececk en injectant dans les cavités cardiaques du rat de la thromboplastine ou lui faisant des injections sous-cutanées de fortes doses de vitamine « K » remarque qu'à la suite de ces injections il se produit une disparition marquée des granulations métachromatiques mastocytaires.

Frick en injectant de l'héparine intra-péritonéale à la souris provoque la formation d'une quantité importante de mastocytes.

Baekeland implante un caillot sanguin sous-cutané au cobaye. Il note que les mastocytes apparaissent en grande quantité dès le deuxième jour qui suit l'implantation et pense qu'ils constituent les agents de la fibrinolyse du coagulum.

Reprenant les travaux de Baekeland, Hissard, Moncourier et Jacquet ont implanté le même jour un caillot sanguin d'origine bovine sous la peau de trente rats. Les animaux ont été sacrifiés à partir de la quinzième minute d'implantation jusqu'au onzième jour. Les coupes ont porté sur la peau et le foie principalement.

Les auteurs promoteurs de la genèse du mastocyte à partir du fibroblaste voient ce fibroblaste se charger progressivement de grains métachromatiques, perdre ses prolongements et devenir mobile. Les mastocytes de néoformation montent à l'assaut de ce caillot attirés par la fibrine dès la première demi-heure qui suit l'implantation, l'assiègent en rangs serrés ; quelques-uns même pénètrent dans ce caillot.

Le nombre des mastocytes augmente au fur et à mesure que le temps passe, venant décharger leur matériel métachromatique au niveau de l'agresseur et prêter main-forte à leurs semblables qui étaient déjà sur les lieux. On en trouve un nombre maximum au bout de deux jours, puis, au fur et à mesure que le caillot se liquéfie, ce nombre a tendance à diminuer et le septième jour tout est à peu près rentré dans l'ordre. L'infiltration cellulaire autour de ce caillot semble s'organiser en un réticulum lymphoïde. Les cellules fusiformes sont nombreuses en bordure du caillot clair périphérique qui est progressivement liquéfié et qui ne l'est réellement que le onzième jour.

Cette réaction locale est accompagnée d'une réaction à distance. Le foie est le siège d'une forte activité mastocytaire. On conçoit que tout se passe au niveau des espaces de KIERNAN. Ces espaces sont bourrés de mastocytes granuleux dont la disparition progressive sera à l'image de celle que l'on observe au niveau de l'aire d'implantation sous-cutanée. De cette expérience capitale, il ressort que le mastocyte est doué d'un tactisme fortement positif pour la fibrine, qu'il possède un pouvoir de fibrinolyse par libération de ses grains intra-cytoplasmiques au contact même du coagulum. De plus il est mobile comme le montre la migration mastocytaire, migration qui a parfois son point de départ loin du caillot d'implantation.

D.E. SMITH et Y.S. LEWIS ont soumis des rats hamster à l'action des rayons X. Ces auteurs ont montré que pour une irradiation totale de 600 r. il se produisait chez ces animaux une forte réaction mastocytaire que l'on peut ainsi résumer : Vers le cinquième jour qui suit l'irradiation une forte proportion

de mastocytes anormaux apparaît dans l'ensemble des tissus. Ces transformations portent sur les granulations métachromatiques qui sont plus grosses et de taille inégale. De plus il se forme des vacuoles achromatiques et métachromatiques de volume variable, certaines assez grandes pour provoquer une distension cellulaire.

A côté de ces formes anormales, on peut remarquer une grande quantité de mastocytes éclatés dont le matériel métachromatique a été dispersé dans le tissu ambiant.

Vers le quatorzième jour d'irradiation le nombre des mastocytes atypiques et les blocs métachromatiques dispersés commencent à diminuer alors que se dessine une restauration de mastocytes normaux et que les tissus des animaux irradiés redeviennent identiques à ceux des hamsters témoins. Il se développe parallèlement un syndrome hémorragique en rapport avec la libération d'héparine issue de cette vague mastocytaire atypique et de l'éclatement cellulaire. Ce syndrome hémorragique s'atténue au fur et à mesure que les mastocytes anormaux laissent la place aux mastocytes normaux.

Il est intéressant de remarquer que la terrible expérience d'Hiroshima confirme pleinement les observations de Smith et Lewis. Les personnes qui reçurent des rayons « γ » présentèrent un syndrome hémorragique important sans modification thrombocytaire notable et il fut prouvé qu'une quantité anormale de mastocytes était à l'origine du syndrome. (Genaud).

LES MASTOCYTES CHEZ LE FŒTUS

(*Recherches personnelles*)

Il nous a paru intéressant de rechercher l'existence possible des mastocytes chez le foetus.

Nous avions plusieurs raisons de faire ces recherches. L'idée qui nous a guidé réside principalement dans le fait que nous pensons que le rôle du mastocyte ne se borne pas uniquement aux phénomènes de fluidification et de coagulation sanguines. Nous avons dit que chaque fois que l'on se trouve en présence de remaniements dans la substance conjonctive on doit trouver des mastocytes. Dès lors, si l'on pose le mastocyte comme modificateur de la substance fondamentale conjonctive, ceci pris au sens très large du mot, il nous paraît normal d'espérer retrouver cette cellule dans ces formations émbryonnaires en pleine évolution constructive.

Ce n'est pas tout. Nous avons rappelé qu'en raison des affinités tinctoriales et cyto-chimiques que présentent en commun le mastocyte et le polynucléaire à granulations basophiles, un grand nombre d'auteurs ont estimé, et certains le pensent encore (en particulier les auteurs anglo-saxons), que le mastocyte et le polynucléaire à granulations basophiles seraient une seule et même cellule, le polynucléaire à granulations basophiles ne représentant qu'un mastocyte émigré dans le milieu sanguin.

Or, nous avons trouvé des mastocytes dûment identifiés et bien métachromatiques chez le foetus de trois mois.

Fruhling, Roger et Jobard ont étudié l'hématopoiése du foetus de cet âge. A trois mois de vie intra utérine on ne trouve pas de polynucléaires, mais des promyélocytes et des myélocytes. « L'aspect qualitatif et quantitatif du sang du nouveau-né n'est qu'un moment dans le devenir hématologique de l'homme ».

Il ressort de tout ceci que le mastocyte a une origine manifestement antérieure aux lignées sanguines et qu'assimiler mastocyte et polynucléaire basophile consacrerait une erreur : Ces deux cellules n'appartiennent pas à la même époque embryologique. Nous avons donc fait porter nos études sur trois fœtus humains normaux : de quatre mois, de trois mois et de deux mois. Nous avons fait des coupes du foie, de la peau, du poumon, de la rate et du cœur.

Ces trois fœtus ont en commun de posséder des mastocytes dans leurs organes. Seule, la rate fait exception, aucune des trois n'en possède si ce n'est dans la capsule conjonctive qui entoure l'organe. Quel que soit le matériel examiné, le mastocyte possède toutes les propriétés qui ont déjà été décrites.

Dans le foie :

Les mastocytes sont exclusivement rencontrés dans les espaces de Kiernan. On se trouve en présence d'un tissu jeune fibroblastique dans lequel les mitoses sont nombreuses. Chaque espace contient six à huit mastocytes. Ils affectent la forme classique bien que témoignant d'un certain polymorphisme. Certains sont ovoïdes avec un contour cellulaire ondulé où perlent de fines granulations métachromatiques. D'autres sont nettement fusiformes, en fer de lance, et leurs granulations affectent une polarisation évidente. Il est une disposition que nous avons remarquée à plusieurs reprises. Le mastocyte se rencontre avec prédilection au voisinage immédiat de la veine porte. Pour un mastocyte vu au voisinage d'un canal bilaire, par exemple, on en trouve au moins trois au voisinage immédiat de la veine porte. Les tuniques

de la veine sont toujours respectées. Mis à part cette particularité, qui ne revêt d'ailleurs aucune signification précise, il n'existe pas de répartition globale particulière. On ne trouve pas de plages basocytaires plus denses les unes que les autres.

Dans le poumon :

Le poumon se trouve au stade canalaire. Les ébauches des canaux alvéolaires sont noyées dans le mésenchyme. On a trouvé les mastocytes dans le chorion de l'épithélium cilié d'une ébauche bronchiolaire et dans les régions périvasculaires où les mastocytes sont noyés dans le collagène. Dans le chorion des bronchioles, ils ne sont pas nombreux, mais ne manquent jamais, on n'en trouve pas plus de deux ou trois par champ. On n'en a pas vu ailleurs, dans le tissu intercanalaire par exemple.

Dans la rate :

On les a trouvés exclusivement dans la capsule conjonctive de l'organe, jamais dans le parenchyme splénique.

Dans la peau :

C'est dans la peau que l'on trouve le plus grand nombre de mastocytes puisqu'il n'est pas rare de pouvoir en compter jusqu'à 8 par champ. Ils sont surtout situés dans les couches planiformes et tendiniformes du derme. Certains n'ont qu'une fine poussière métachromatique en général répartie aux pôles cellulaires, ce qui permet de voir un noyau rond ou légèrement ovoïde, possédant un et parfois deux nucléoles. On n'en retrouve pas dans le sac fibreux des poils.

Dans le cœur :

Le myocarde du fœtus de trois mois présente dans l'ébauche du tissu nodal quelques rares mastocytes. On n'en a pas retrouvé ailleurs.

De ce bref aperçu, nous pouvons conclure à l'existence du mastocyte dès les premières manifestations de la vie embryonnaire. Il serait intéressant de pousser plus loin cette étude afin de déterminer le moment à partir duquel cette cellule apparaît chez l'embryon. En raison de cette présence, qui semble très précoce, et que nous avons pu déceler dès le deuxième mois, nous pensons que le mastocyte joue certainement un rôle fondamental dans les modifications et les remaniements du tissu conjonctif.

LES MASTOCYTES DANS LES PROCESSUS RÉACTIONNELS ET LES PROCESSUS PROLIFÉRATIFS

En partant de l'hypothèse que nous soutenons et qui nous incline à penser que le mastocyte intervient dans le métabolisme de la substance fondamentale conjonctive, nous nous sommes demandé dans quelle mesure il était possible d'en retrouver dans certains processus réactionnels, processus dans lequel le mastocyte ne rentrera que comme cellule modificatrice ou réactionnelle du milieu pour l'opposer aux processus prolifératifs dans le cadre desquels entrent les réticuloses à mastocytes benignes et malignes.

En ce qui concerne les processus réactionnels, nous avons pris au hasard au laboratoire d'anatomie pathologique que dirige M. le Professeur DE GRAILLY, à l'hôpital Saint-André, un granulome tuberculeux, une pharyngo-kératose, un mésenchymome (conjonctivome), et une lymphomatose intestinale.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une biopsie de l'articulation du coude pour laquelle il avait été répondu : « Il s'agit d'une production végétante, granulomateuse et fibreuse. On note la présence d'amas lymphoïdes, au centre desquels se trouvent des cellules épithélioïdes et parfois des cellules géantes, donnant l'impression de tuberculose ».

Nous avons fait sur cette coupe les colorations spécifiques et nous y avons mis en évidence une très forte proportion de mas-

tocytes, dont les plus nombreux se trouvaient situés en bordure des amas lymphoïdes.

Dans le cas de pharyngo-kératose chez un enfant de 14 ans, il s'agissait d'une biopsie de l'amygdale pour laquelle on avait répondu :

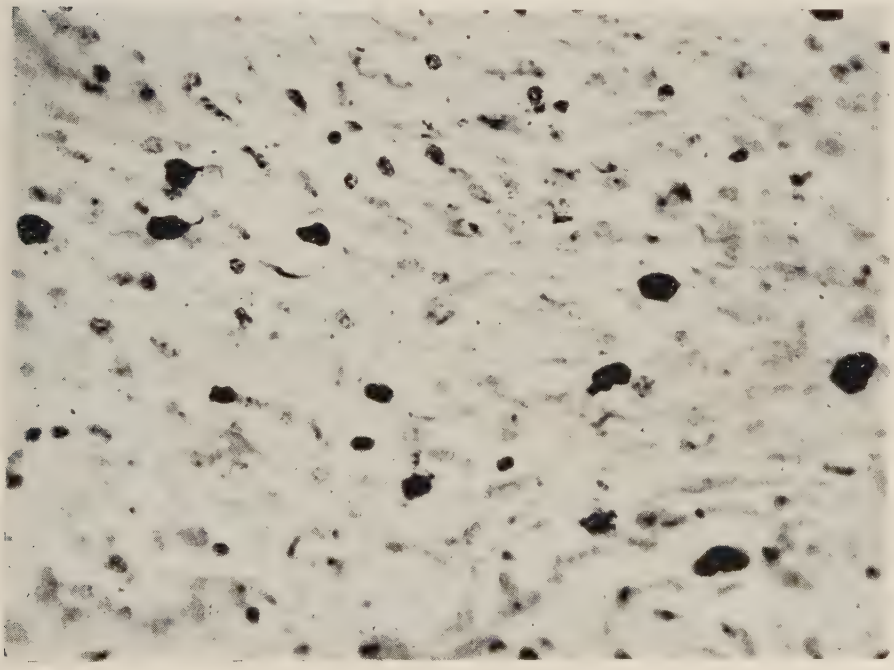
« L'architecture générale de l'amygdale est conservée. Les modifications structurales portent, d'une part sur les composants malpighiens et d'autre part sur le stroma conjonctif. L'épithélium de surface est aplani, d'épaisseur inégale, parfois atrophique. Il marque une tendance générale à l'hyperparakératose. Les cryptes amygdaliens, eux, sont très développés et profonds. Leur épithélium est hyperplasique, et tapissé par une épaisse couche kératosique stratifiée, dont les éléments desquament en fines lamelles ou par lambeaux dans la cavité cryptique dilatée. Parfois l'épithélium est papillomateux, avec des excroissances bourgeonnantes. Plus rarement, la lumière des cryptes est presque comblée par l'hyperplasie amygdalienne autour des cryptes, les follicules germinatifs sont tantôt en vive activité, tantôt effacés. Il n'existe aucune réaction inflammatoire, ni dans les cryptes, ni autour d'eux. Le tissu lymphoïde lui-même présente son aspect habituel, avec une légère accentuation de la trame réticulée. Autour de ce tissu amygdalien, le tissu conjonctif est en plein remaniement, formé de fibroblastes ou de cellules myxoïdes avec une substance collagéne intercellulaire tantôt lâche, tantôt dense mais finement structurée. Par place on note une évolution métaplasique de ce tissu sous forme de nodules cartilagineux sertis dans ce collagène et en continuité avec lui ».

Le bleu de toluidine qui fut effectué révéla une forte métachromasie des îlots cartilagineux et une infiltration plus ou moins accusée de la capsule conjonctive par des mastocytes dont on a pu voir également une certaine quantité au voisinage immédiat de quelques cryptes.

En ce qui concerne le mésenchymome, la biopsie avait été faite au niveau de la cuisse et on avait répondu :

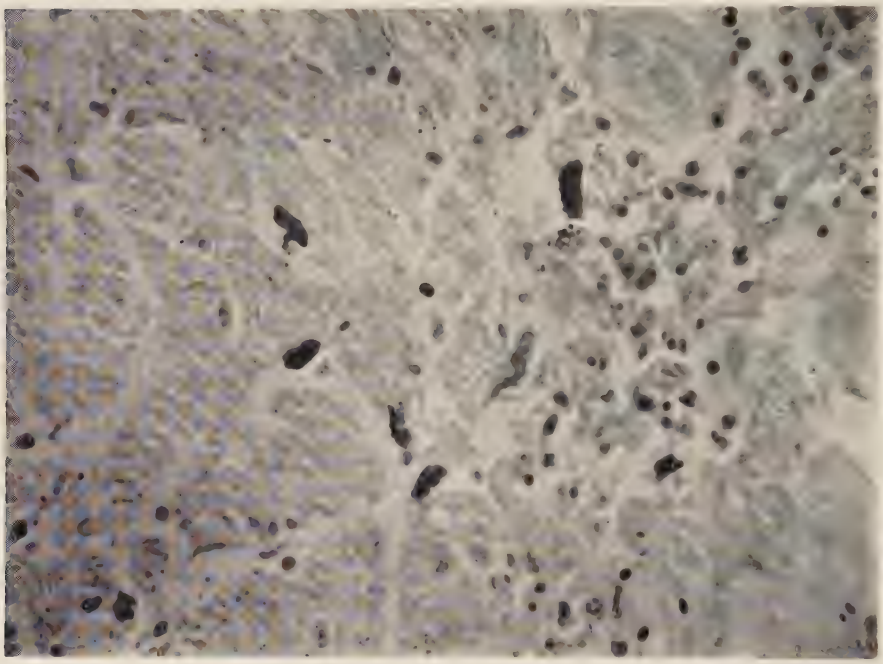
« La production tumorale examinée se montre constituée de territoires fibreux et adipeux irrégulièrement intriqués. Au niveau de certains territoires fibreux existe une prolifération active de cellules qui se montrent fusiformes ou ovoïdes, avec un noyau assez volumineux, irrégulier, parfois en mitoses. Au niveau des territoires adipeux, les vésicules sont petites et se trouvent mêlées à des éléments fusiformes ou myxoïdes se montrant assez actifs. Les vaisseaux sont souvent dilatés et sans paroi propre. Il s'agit d'une tumeur fibro-lipomateuse avec des régions très actives ce qui fait penser à un conjonctivome peut-être du type lipocytome.

Là encore, nous avons fait un bleu de toluidine qui nous a révélé une quantité considérable de mastocytes dont certains présentaient des mitoses, d'autres, éclatés, avaient éjecté leurs grains dans le milieu environnant.



La quatrième coupe que nous avons examinée était une lymphomatose intestinale. Le sujet avait été opéré pour sténose duodénale, il n'y avait pas de syndrome hémorragique.

Vu à l'hématéine éosine safran, on pouvait noter une hyperplasie lymphoïde sous forme de nodules le plus souvent organisés en centres germinatifs de taille variable et essaimés dans toute la paroi aussi bien dans la muqueuse, la sous muqueuse, que



dans la musculeuse et se localisant fréquemment au voisinage des vaisseaux lymphatiques. Autour de ces formations nodulaires existait une réaction scléreuse, assez marquée, avec abondante production de collagène. Les éléments cellulaires de ce processus de sclérose répondaient au type fibroblastique.

On fit un bleu de toluidine qui mit en évidence un nombre étonnant de mastocytes, essaimés dans le stroma réactionnel.

Voici donc quatre cas qui ont en commun de présenter des remaniements importants du tissu conjonctif et qui ont tous les quatre montré une forte concentration mastocytaire, concentration qui n'est certainement pas fortuite.

Bossi a fait les mêmes constatations en identifiant une forte réaction mastocytaire dans les nerfs périphériques des bœufs atteints de « Entéque » qui est une forme particulière d'artériosclérose calcifiante.

Brusa plus récemment a remarqué qu'en sectionnant chez le mammifère les terminaisons périphériques des nerfs du plexus brachial du côté droit (ce qui a pour effet de provoquer de graves lésions dégénératives et d'atrophie dans les ganglions et dans les troncs nerveux correspondants), il se produit au niveau du ganglion spinal dans les petits faisceaux conjonctifs qui forment la capsule enveloppant l'organe et dans le ganglion lui-même un fort appel mastocytaire.

Signalons enfin que le même auteur a trouvé dans la musculeuse utérine au cours de l'involution post-partum une quantité remarquable de mastocytes. Il considère que dans les deux cas l'augmentation du nombre des mastocytes traduit l'expression d'une réaction de défense et il lui attribue, en accord avec Gerebtzoff, un rôle protéolytique non spécifique dans les tissus où les déchets protidiques sont abondants à la suite de phénomènes de dégénérescence ou d'involution.

A côté de ces processus réactionnels se placent les processus néoplasiques dont nous ne donnerons qu'un aperçu rapide. Ces processus sont rares et de connaissance récente (Hissard 1950). Ils n'ont pas donné lieu jusqu'ici à des recherches spéciales histochimiques ou autres, pouvant éclairer le problème du rôle du mastocyte. Cependant le fait d'acquérir la propriété de fertilité pour réaliser des néoplasies bénignes ou malignes, confirme l'individualité et la spécificité de la cellule mastocytaire.

Hissard, Moncourier et Jacquet, ont donné le nom de « mastocytose » à un syndrome cutanéo-viscéral que conditionne un infiltrat à mastocytes, un tableau hématologique que signent la présence de ces cellules et des modifications du métabolisme des protides et du calcium.

Gaté, Terrier, Prunieras, ont décrit une tumeur à mastocytes chez un enfant de trois mois, tumeur bénigne, bien circonscrite sans contexte clinique particulier et dont l'exérése n'a pas été suivie de récidive. Ces auteurs proposent une classification provisoire des mastocytoses :

1° — Réticuloses à mastocytes malignes type « Hissard-Degos ».

2° — Réticuloses bénignes parmi lesquelles on peut ranger le mastocytome unique, la mastocytose urticarienne et pigmentaire bénigne, la mastocytose xanthélasmoïde bénigne type « Gaté-Massia ».

L'unité nosologique est basée sur la présence dans le derme d'un infiltrat mastocytaire : Le critère de malignité repose sur l'envahissement du système hématopoiétique par le mastocyte.

LE PROBLÈME DU ROLE DU MASTOCYTE

Dans cette étude, nous avons décrit le mastocyte tissulaire comme étant une cellule histiocytaire possédant au sein de son cytoplasme des granulations métachromatiques ayant toutes les propriétés de l'héparine.

Nous avons admis que dans certaines conditions expérimentales ou pathologiques cette cellule pouvait intervenir dans les processus de fluidification et de coagulation sanguines. Mais le fait qui nous paraît essentiel est la remarque constante de cet élément dans les remaniements du tissu conjonctif et plus particulièrement dans certains processus de sclérose. C'est pourquoi il nous paraît justifié de lui accorder des fonctions plus élargies que celles qui lui ont été attribuées jusqu'ici. Il est certain que la recherche systématique du mastocyte sur les coupes anatomopathologiques pourrait contribuer à mettre plus en lumière sa signification.

Son rôle fonctionnel reste indéterminé et pour le moment nous en sommes encore réduits aux hypothèses.

Faut-il considérer cet élément comme réagissant contre la sclérose ou au contraire comme y participant ?

Nous avons rappelé au début de ce travail que la substance fondamentale était le résultat d'un équilibre précaire entre des phénomènes constants de polymérisation et de dépolymérisation. De ces variations dépendent la plasticité, les capacités d'adaptation, le vieillissement du tissu conjonctif. On ne sait à peu près rien du mécanisme de ces variations. On pense actuellement

que le « Spreading-factor » de certains extraits tissulaires ou microbiens et son allure enzymatique entrerait dans les phénomènes de polymérisation-dépolymérisation des longues chaînes de mucopolysaccharides. Mais il est bien possible, comme le dit POLICARD, que ces transformations puissent s'opérer sous l'action du temps et sans intervention enzymatique. De plus, la dislocation chimique que provoquent certains enzymes dits « dépolymérisants » dépasse le simple phénomène de dépolymérisation.

ALTSHULER et ANGEVINE montrent que l'acide hyaluronique, longue chaîne polymérisée de la substance fondamentale peut réagir en présence de protéine basique sur le côté acide du point isoélectrique de ses constituants en donnant un précipité. Il en est de même pour tous les mucopolysaccharides acides, qui en solution alcaline, ou en présence d'électrolytes faibles ou simplement en présence d'eau distillée donnent une réaction identique.

En ce qui concerne la dégénérescence fibrinoïde dans le nodule d'ASCHOFF on a montré que le fin précipité fibrillaire observé répondait aux interactions : mucopolysaccharides-protéines.

Si on admet avec ALTSHULER et ANGEVINE qu'une protéine basique (sans présumer de son origine) puisse être le facteur précipitant, il n'est pas impossible d'imaginer que l'afflux mastocytaire enregistré ne vienne tenter de rétablir à l'aide de sa charge mucopolysaccharidique un équilibre lourdement compromis.

Si nous acceptons comme possible l'hypothèse selon laquelle le mastocyte doit lutter contre la sclérose, on peut en déduire deux conséquences possibles :

1° — L'apport de protéine basique n'aura été que fortuit, le mastocyte rétablira rapidement l'équilibre, il n'y aura pas ou peu de précipitation, pas ou peu de sclérose.

2° — L'apport de protéine basique se fera par décharges répétées entraînant une réaction mastocytaire discontinue qui finit

par s'épuiser, l'équilibre ne sera jamais atteint, bien plus l'importance de la précipitation sera d'autant plus grande que l'apport mastocytaire était considérable : et le processus de sclérose sera progressivement extensif.

On conçoit que la réaction mastocytaire puisse être une arme à double tranchant.

Il nous paraît intéressant de signaler ici les travaux récents de F. Tayeau et ses collaborateurs qui ont isolé la substance du phénomène de Donaggio.

On sait que Donaggio a décrit en 1933 un test urinaire désigné sous le nom de phénomène d'obstacle qui permet d'extérioriser la fatigue musculaire.

On pensait jusqu'à ces derniers temps que cette réaction était spécifique. Or, F. Tayeau et ses collaborateurs ont montré que la mucoprotéine isolée de l'urine se retrouvait chaque fois qu'il y avait altération c'est-à-dire modification de la substance fondamentale conjonctive. Elle aurait pour origine la dépolymérisation de la substance fondamentale à la suite du conflit protéine basique-mucopolysaccharides. Passé à l'état de métabolite sanguin, ce produit, après avoir atteint le seuil rénal se retrouverait dans l'urine où sa mise en évidence est facile et rapide.

En raison de la date récente de ces recherches, il ne nous a pas été possible de rechercher si les sujets chez qui nos biopsies furent pratiquées possédaient cette mucroprotéine dans leurs urines, mais nous pensons que ce test se serait montré positif, les modifications de la substance fondamentale s'étant révélées intenses du point de vue anatomo-pathologique.

Tout ceci n'est évidemment qu'hypothèse, mais quel que soit le mécanisme produit il nous paraît certain que le rôle du mastocyte dépasse singulièrement le problème de la coagulation sanguine pour entrer dans celui aussi complexe que représentent les modifications de la substance fondamentale conjonctive.

Il est vraisemblable que le dernier mot reste à la chimie biologique grâce à laquelle toutes ces données ont déjà été acquises.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous avons rappelé l'origine histiocytaire du mastocyte.

Nous avons montré que le mastocyte s'opposait au polynucléaire à granulations basophiles du sang par ses caractères morphologiques, cytochimiques et son apparition précoce chez l'embryon.

Nous avons admis que le mastocyte puisse jouer un rôle important dans les phénomènes de coagulation et de fluidification sanguines, mais le fait que nous ayons trouvé cette cellule dès les premières manifestations conjonctives de la vie embryonnaire, et aussi dans certaines modifications pathologiques du tissu conjonctif (en particulier dans la sclérose) nous incline à penser que le rôle du mastocyte s'en trouve considérablement élargi.

Nous avons posé le principe que le mastocyte serait l'une des cellules modificatrices de la substance fondamentale conjonctive.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Le Doyen :

Pour le Doyen,
l'Assesseur, R. SIGALAS.

Vu : Le Président du Jury

DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 9 juillet 1954
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ASBOE, HENSEN G. — *Acta Dermat. Venearol.*, 1950, *30*, 3, 338.

ALTSHULER C. et ANGEVINE M. — *Amer. Journ. of Path.*, 1949, *25*, 1061.

ASTALDI, RONDANELLI, BERNARDELLI. — « Recherches cytologiques sur la moëlle osseuse et le sang d'une leucémie à basocytes ». *Revue d'hématologie*, 1953, Tome 8, N° 2, 105.

BAEKLAND E. — *C.R. Soc. Biol.*, 1950, *144*, 1005 et 1007.

BALBI. — *Gior. Ital. Derm. et Sifil.*, 1943, *84*, 6.981.

BEAUVALLET. — *C.R. Soc. Biol.*, 1950, *144*, 1595.

BOSSI V. — Ricerche su alcune lesioni dello « enteque » come contributo alio studio delle infiltrazioni di Mastzellen e di granulociti eosinofili. *Arch. It. Anat. Ist. Pat.*, 1935, *6*, 639.

BRUSA A. — Contribution à la recherche de la signification fonctionnelle des mastocytes. Les mastocytes du système nerveux. *C.R. Ass. des Anat.*, Mars 1954, N° 80, 6.11

BRUX (DE). — Constitution histochimique de la substance fondamentale. *P.M.*, 59, N° 31, 1951.

DONAGGIO A. — *Bull. Soc. Ital. Bio. Sper.*, 1933, *8*, 1456.

DUCCI L. — *Arch. « De Vecchi »*, 1946, *8*, 451.

DUPRÉ. — Thèse doctorat en médecine, 1952, Toulouse.

EHRLICH. — *Arch. of Path.*, 1876, *13*, 273.

EHRSTROM R. — Cité par Totterman.

FADEM S.R. — Les mastocytes dans la moelle humaine. *Blood*, 6, juillet 1951, *614*, 630.

FAVILLI G. — *Medicina*, 1951, *1*, 21.

FISCHER A. — Die Bindung von heparin an Lebende zellen. *Arch. f. Physiol.*, 1936, *75*, 121.

FRICK. — *Acta Hematol.* 1950, *4*, 97.

GEREBTZOFF. — Cité par Brusa.

GATÉ J., TERRIER H., PRUNIERAS M. — « Tumeur à mastocytes chez un enfant de trois mois ». *Soc. Fr. de Derm. et Syphil.*, Réunion de Lyon, 27 nov. 1953.

GENAUD. — « L'arme atomique ». Edition Dunod, p. 312.

GERSH I., CATCHPOLE H. — The organisation of ground substance and basement membrane and its signifiance in tissue injury, disease and growth. *Am. J. Anat.*, 1949, *85*, 457.

HISSARD A., MONCOURIER L., JACQUET J. — *Revue de Path. Gen. et Comp.*, Mars 1953, N° 646, 401 à 423.

— *C.R. Ac. Sc.*, 1950, 231.

— *La Presse Médicale*, 1951, 59.

HODGBERG B. — Cité par Asboe - Hensen.

JORPES. — Heparin and treatment of thrombosis. *Oxford Med. Publ.*, 1946, 1 vol.

LEITNER S.J. — Bone Marrow biopsy. Hematology in the light of sternal puncture. English translation revised and edited by Britton C.J.C. and Neumark E., New-York, Grune and Stratton, 1949.

MAXIMOW A. — Cité par Michels N.A.

MENEGHINI C. — *Giorn. Ital. Derm. et Sifil.*, 1950, *91*, 93.

MICHELS N.A. — The mast cells, in Downey Hall (Ed.) New-York, Paul B. Hoeber, 1938, vol. 1.

PAFF G.H., BLOOM F., REILLY C. — The morphology and behaviour of neoplasic mast cells cultivated in vitro. *J. Exp. Med.*, 1947, *86*, 117.

POLICARD A. — Position actuelle du problème de la substance fondamentale conjonctive. *Presse Médicale*, 1954, N° 16.

PRUNIERAS. — Communication à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie, en Mars 1954 (fascicule non encore paru).

RAYMOND. — Thèse doctorat en médecine, Paris, 1888.

ROHR K. — Das Menschliche knochenmark, Stuttgart, Georg thieme, 1949.

SMITH D.E. et LEWIS Y.S. — *Proc. Soc. Exp. Bio. and Med.*, 1953, *82*, 2, 208-212.

SYLVEN B. — « On the cytoplasmic constituents of normal tissue mast cells. *J. Exp. Cells. Res.*, 1951, *2*, 252.

TAYEAU F., NEUZIL E., NIVERT R., GROUILLÉ J. — *Journal de Physiologie*, 1954, tome 46, n° 1, 536.

THOMAS. — « Conception du système réticulo-endothélial ». *Revue d'hématologie*, 1949, 4-4, 639-653.

TOTTERMAN G. — « Les leucocytes basophiles sont-ils des héparinocytes », *Acta Med. Scand.*, 1948, *130*, 176-182.

UNDRITZ E. — « Les cellules sanguines de l'homme et dans la série animale ». *Schwerz, Med. Wch.*, 1946, *76*, 88 et 115.

UNNA. — *Monats. f. prakt. Derm.*, 1887, 1.

VIEL et GABE. — *J. Physiol.*, 1948, *40*, 187 A.

WOLFROM M.L. et RICE F.A.H. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, *68*, 532.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 13

HISTORIQUE ET ORIGINE DU MASTOCYTE 15

DÉFINITION ET COLORATIONS ÉLECTIVES DU MASTOCYTE 19

BASOCYTE TISSULAIRE ET BASOPHILE SANGUIN 23

1. Etude des basophiles dans les leucémies 24

2. Les mastocytes tissulaires dans la moelle osseuse humaine 27

LES TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX 31

LES MASTOCYTES CHEZ LE FŒTUS (recherches personnelles) 35

LES MASTOCYTES DANS LES PROCESSUS RÉACTIONNELS ET LES PROCESSUS PROLIFÉRATIFS 39

LE PROBLÈME DU ROLE DU MASTOCYTE 45

CONCLUSIONS 49

BIBLIOGRAPHIE 51